



REBIOL 2018; 38(2): 53 - 65, Julio - Diciembre

Revista Científica de la Facultad de Ciencias Biológicas.

Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo. Perú. ISSN: 2313-3171 (En Línea)

**Artículo de Revisión****Estrés oxidativo y especies reactivas****Oxidative stress and reactive species****<sup>1</sup>Abhel Calderón-Peña, <sup>2</sup>Cintha Aspajo-Villalaz, <sup>3</sup>Orlando Pretel-Sevillano**<sup>1, 2, 3</sup>Departamento de Química Biológica y Fisiología Animal. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de Trujillo. Av. Juan Pablo II S/N, Trujillo. Perú.Autor para correspondencia: [acalderonp@unitru.edu.pe](mailto:acalderonp@unitru.edu.pe)**Recibido: 8 Noviembre, 2017. Aceptado: 19 de Junio, 2018.****RESUMEN**

El estrés oxidativo (EO) es un estado de desequilibrio redox entre el estado antioxidante y oxidante, favoreciendo a este último. Las mitocondrias participan en la bioenergética celular, siendo los principales organelos productores de especies reactivas de oxígeno (ERO). El EO tiene un papel preponderante en el desencadenamiento de muchas patologías. El objetivo de esta investigación fue realizar una revisión bibliográfica, exponiendo los conocimientos hasta ahora encontrados, dando a conocer el origen, los organelos celulares y vías metabólicas implicadas, sustancias y estímulos medioambientales que originan el EO y ciertas patologías que se desencadenan por su causa. La homeostasis redox es esencial para la salud normal y la supervivencia de la célula. El desequilibrio producido en el EO conduce a una interrupción de la señalización y control redox que puede conllevar a un daño molecular. La mitocondria es el principal organelo productor de ERO, las ERO generadas son moléculas de señalización cruciales y participantes en muchos mecanismos adaptativos celulares. Sin embargo, cuando se rompe el equilibrio redox como consecuencia del EO, estas ERO se vuelven dañinas. Las sustancias químicas endógenas y exógenas tóxicas y, las radiaciones ionizantes pueden ocasionar EO, el cual puede desencadenar un sinnúmero de patologías.

**Palabras clave:** estrés oxidativo, especies reactivas, radicales libres, mitocondria, xenobióticos, radiación.**ABSTRACT**

Oxidative stress (OS) is a state of redox imbalance between the antioxidant and oxidant state, favoring the latter. Mitochondria participate in cellular bioenergetics, being the main organisms that produce reactive oxygen species (ROS). The OS has a preponderant role in the unleashing of many pathologies. The objective of this research was to carry out a bibliographic review, exposing the knowledge so far found, making known the origin, cellular organelles and metabolic pathways involved, substances and environmental stimuli that originate OS and certain pathologies that are triggered by their cause. Redox homeostasis is essential for the normal health and survival of the cell. The imbalance produced in the OS leads to an interruption of the signaling and redox control that can lead to molecular damage. The mitochondria is the main ROSN producing organelle, ROS generated are crucial signaling molecules and participants in many cellular adaptive mechanisms. However, when the redox balance is broken as a result of OS, these ROS become harmful. Endogenous and exogenous toxic chemical substances, and ionizing radiation can cause OS, which can trigger a host of pathologies.

**Key words:** oxidative stress, reactive species, free radicals, mitochondria, xenobiotics, radiation.

## INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo (EO) es un estado caracterizado por un desequilibrio entre las moléculas prooxidantes, las que incluyen especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERON), y las defensas antioxidantes<sup>1</sup>. Las ERON son producidas por diversos procesos endógenos y exógenos y, sus efectos negativos son neutralizados por las defensas antioxidantes. El EO se produce por el desequilibrio entre la producción de ERON y estas defensas antioxidantes<sup>2</sup>.

El EO juega un papel importante en el desarrollo de la patogénesis de muchas enfermedades y en el envejecimiento<sup>2</sup>. En un estado de estrés oxidativo, hay un aumento de especies reactivas, que inducen una señalización intracelular alterada, lo que conduce a la desregulación de la respuesta inflamatoria. La incapacidad de los sistemas de defensa antioxidante para modular la respuesta proinflamatoria es clave para el inicio y la progresión de ciertas enfermedades, estas están estrechamente relacionadas con una desregulación del metabolismo de las especies reactivas de oxígeno (ERO)<sup>3,4</sup>. El EO juega un papel bien conocido en la patogénesis de varias enfermedades crónico-degenerativas como cardiovasculares, neurodegenerativas, neoplásicas, endocrinas y el cáncer. Además, también se cree que el EO excesivo se encuentra involucrado en el control del sistema inmunitario y en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes por varios mecanismos (aumento de la inflamación, efecto proapoptótico y degradación de la tolerancia inmunológica)<sup>5</sup>.

Las ERO generalmente se consideran perjudiciales para la salud; sin embargo, existen evidencias de su capacidad para actuar como segundos mensajeros en respuestas adaptativas al estrés<sup>6</sup>. Las ERO están tomando cada vez más relevancia por su implicación en la señalización celular, sobre todo en procesos claves como la proliferación, la diferenciación, la apoptosis, e incluso en la sobrevivencia, lo que deja claro que estas moléculas ya no sólo deben ser consideradas como entidades tóxicas<sup>7</sup>.

El objetivo de esta investigación fue realizar una revisión bibliográfica, exponiendo los conocimientos hasta ahora encontrados, dando a conocer el origen, los organelos celulares y vías metabólicas implicadas, sustancias y estímulos medioambientales que originan el EO y ciertas patologías que se desencadenan por su causa.

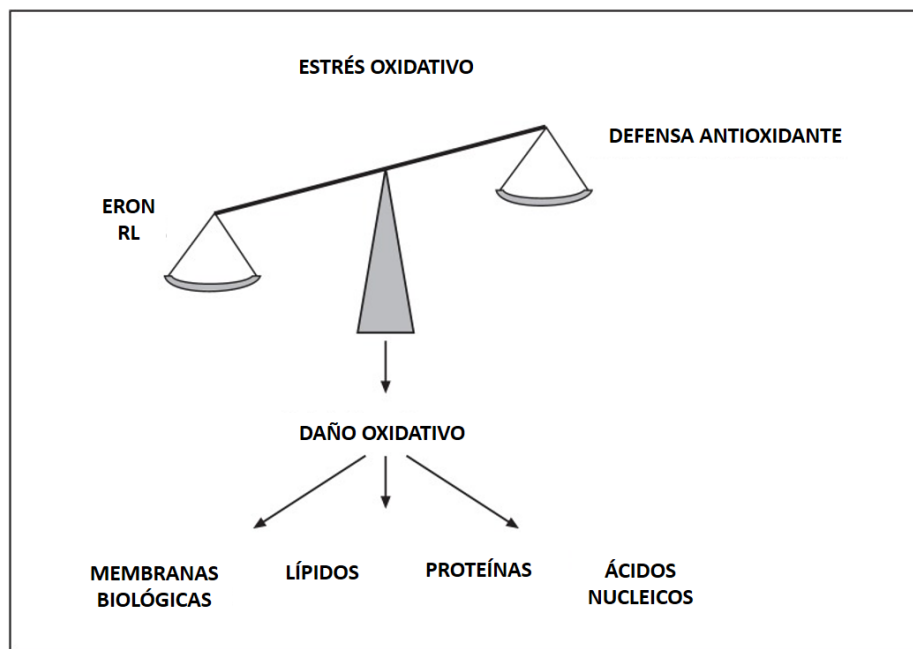
### **Causas del estrés oxidativo**

El oxígeno es una molécula imprescindible para la subsistencia de la vida, es un elemento tóxico por su alta reactividad; cuando existe una perturbación del equilibrio entre las sustancias prooxidantes y antioxidantes con un balance favorable para las primeras, se genera

una situación conocida como EO y, como consecuencia se forman radicales libres (RL) con impredecibles daños a nivel celular, por lo que se encuentran implicados en un sinnúmero de patologías. A pesar de todo, la naturaleza ha desarrollado sistemas de control, los sistemas antioxidantes<sup>8</sup>.

Los organismos aeróbicos evolucionaron hacia el consumo de oxígeno, para de esta forma obtener una producción de energía más eficiente. En organismos superiores, el oxígeno también participa en las respuestas inmunológicas, la desintoxicación de xenobióticos, la inflamación y el catabolismo de los neurotransmisores. Una de las consecuencias del metabolismo del oxígeno también es la producción de ERO, que son de corta duración y muy reactivas, por lo que pueden reaccionar con todas las moléculas biológicas, cambiando su estructura y función. En condiciones fisiológicas, las ERO se producen y eliminan constantemente dentro de las células, aunque generalmente se consideran como subproductos dañinos del metabolismo del oxígeno<sup>9</sup>.

Una producción descontrolada de ERO y/o RL (especie química cuya estructura posee uno o más electrones desapareados, caracterizada por su elevada reactividad) puede dañar macromoléculas como lípidos, proteínas, hidratos de carbono y ácidos nucleicos. Un exceso de RL produce el desequilibrio que lleva al EO (figura 1), originando una serie de complejas reacciones químicas que pueden llevar a la aparición de graves desórdenes fisiológicos y la agudización de la enfermedad, la alteración del desempeño físico o psíquico de un organismo<sup>10</sup>.



**Fig. 1:** Una mayor producción de ERO<sup>n</sup> y RL, la inactivación o la disminución excesiva de la defensa antioxidante son responsables del daño oxidativo de las moléculas biológicas. Tomado de Schieber y Chandel<sup>9</sup>.

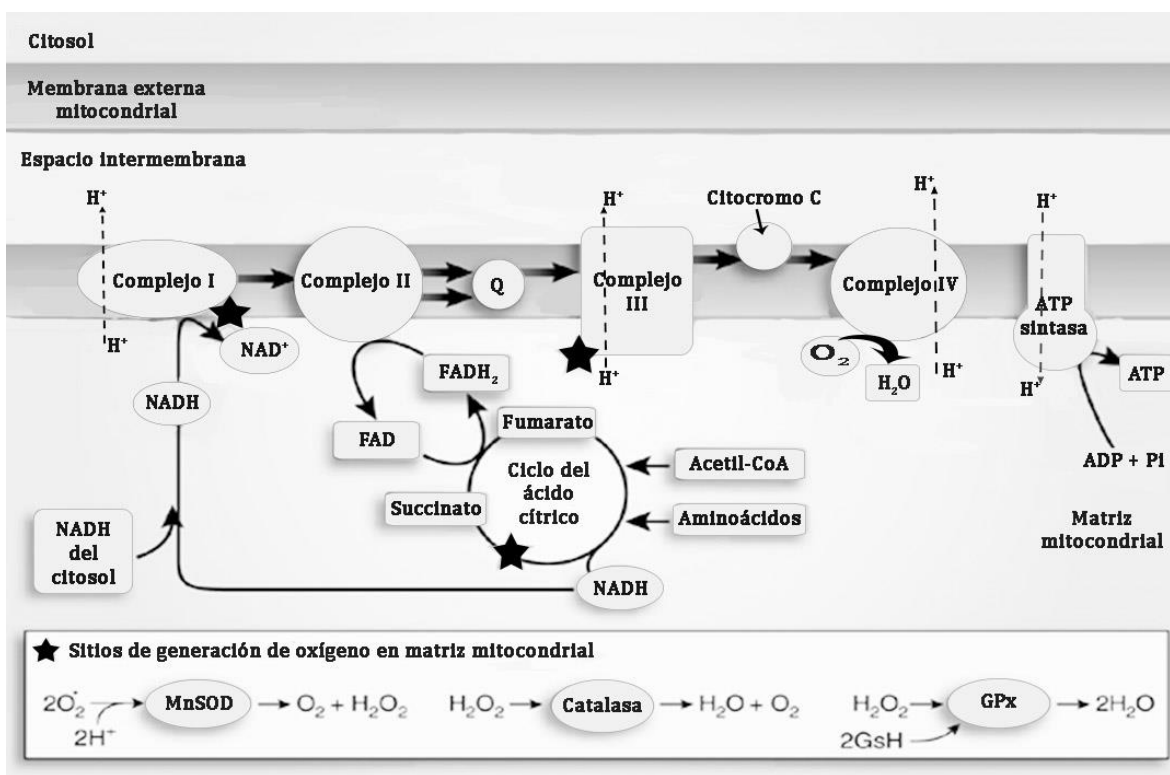
### Mitocondria y estrés oxidativo

Las mitocondrias participan en muchos procesos biológicos, como la bioenergética celular, la homeostasis del calcio, la regulación de las vías de muerte celular, incluida la apoptosis o muerte celular programada y la necrosis no regulada<sup>11,12</sup>. Las mitocondrias desempeñan papeles paradójicos en la alimentación de la homeostasis celular a través del ATP producido por la fosforilación oxidativa (FOX), y en el inicio de la muerte celular a través de la liberación de proteínas de la muerte celular, como el citocromo c, Smac / DIABLO, el factor inductor de apoptosis y la endonucleasa G. Estas acciones pueden vincularse a un desequilibrio en la regulación redox dentro de la matriz mitocondrial, una asociación que juega un papel importante en la aparición y desencadenamiento de muchas patologías<sup>12</sup>.

La FOX implica la transferencia de electrones a través de los complejos enzimáticos I al IV de la cadena de transporte de electrones para generar un potencial de membrana que es esencial para el establecimiento de la fuerza motriz de protones que conduce a la producción de ATP. La FOX es crítica para cumplir con los requisitos de energía de todas las células eucariotas, la energía producida en forma de ATP es necesaria para diversas funciones

celulares, entre estas podemos mencionar la función sináptica, activación de receptores purinérgicos que estimula una respuesta proinflamatoria<sup>13, 14</sup>, la activación de bombas como los antiportadores de  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  y transportadores de  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>12,15</sup>, contracción de músculos liso, esquelético y cardíaco, entre otras<sup>16, 17</sup>.

Por su parte, el subproducto de la FOX es la producción de superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) que se produce como resultado de la reacción entre los electrones que escapan del complejo I y III con el oxígeno molecular. En las mitocondrias intactas, el complejo I y el sitio  $\text{Q}_1$  del complejo III liberan anión superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) hacia la matriz mitocondrial, mientras que el sitio  $\text{Q}_0$  del complejo III libera  $\text{O}_2^{\bullet-}$  hacia el espacio intermembrana<sup>18,19</sup>. Por su lado,  $\text{O}_2^{\bullet-}$  se puede convertir en otros ERON, como el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y el radical hidroxilo ( $\text{OH}^{\bullet}$ ), y puede reaccionar con el óxido nítrico para formar peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ) y dióxido de nitrógeno ( $^{\bullet}\text{NO}_2^-$ )<sup>20</sup>. (Figura 2)



**Fig.2:** Mitocondria. Se muestra la cadena transportadora de electrones y el ciclo de Krebs, lugares en donde se produce ROS. NADH / NAD: nicotinamida adenina dinucleótido reducido / oxidado, FADH / FAD: flavina adenina dinucleótido reducido / oxidado, MnSOD: superóxido dismutasa dependiente de Mn, GPx: glutatión peroxidasa. Tomado de Flint<sup>21</sup>.

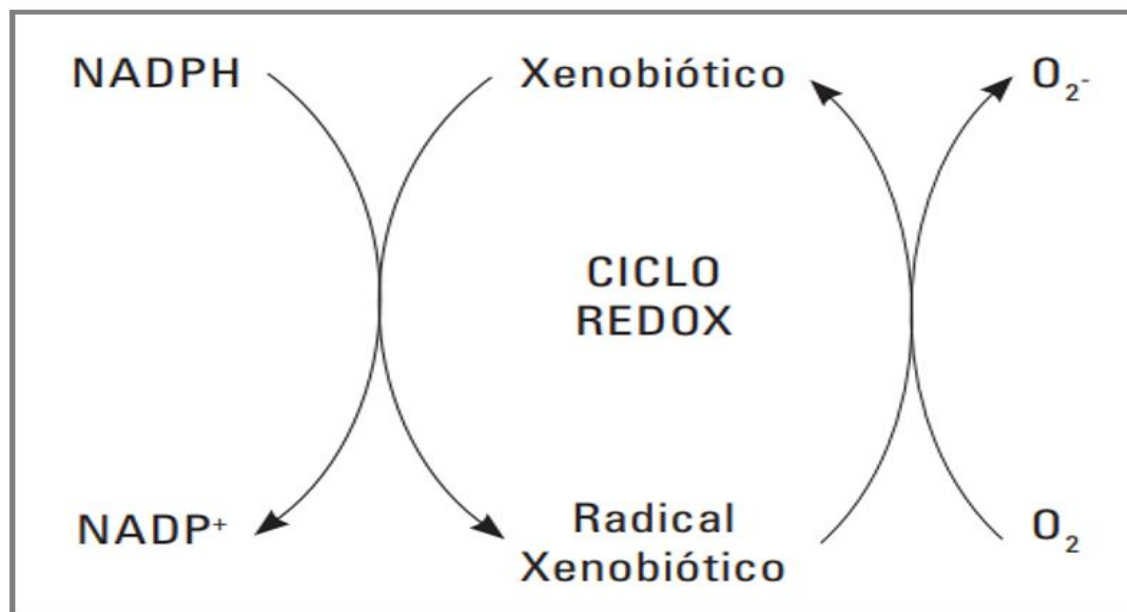
Un fenómeno característico se produce en el organismo que van envejeciendo, la disfunción mitocondrial, esta comprende diferentes características que incluyen un reducido contenido mitocondrial, morfología mitocondrial alterada, una reducida actividad de los complejos de la cadena de transporte de electrones, apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial y aumento de la formación de ERO. Además, las anomalías en el control de calidad mitocondrial o los defectos en la dinámica mitocondrial también se han relacionado con la senescencia. Entre los tejidos afectados por la disfunción mitocondrial se encuentran aquellos con una alta demanda de energía y, por lo tanto, un alto contenido mitocondrial<sup>22</sup>. Aunque las ERO dañadas o inadecuadamente localizadas dañen las células, son componentes integrales de múltiples vías celulares, las ERO funcionan como moléculas efectoras antimicrobianas y como moléculas de señalización que regulan procesos como la actividad transcripcional del factor nuclear kappa B (NF-kB)<sup>23,24</sup>, la producción de trampas extracelulares de neutrófilos basadas en ADN y la autofagia. Las principales fuentes de ERO celulares son mitocondrias y NADPH oxidasas (NOX). A diferencia de las ERO generadas por NOX, las ERO producidas en las mitocondrias (EROMt) se consideraron inicialmente como subproductos no deseados del metabolismo oxidativo. La evidencia creciente indica que los EROmt se han incorporado en las vías de señalización, incluidas las que regulan las respuestas inmunitarias y la autofagia<sup>25</sup>.

### **Estrés oxidativo de origen exógeno**

Los factores ambientales pueden modificar la tasa metabólica de los organismos y, por lo tanto, la tasa de producción de ERO. La exposición a contaminantes de origen antrópico en muchos organismos, puede estimular el aumento de la formación intracelular de ERO y pueden presentar modificaciones en la actividad de sus defensas antioxidantes, niveles de producción de ERO y vulnerabilidad a éstas<sup>26</sup>. Un gran número de evidencias indican que muchos de los agentes contaminantes al llegar al ambiente (cuerpos de agua, suelo y aire) pueden desencadenar el proceso de EO en organismos que allí habitan y, son responsables de efectos en células y tejidos asociados a mutagénesis y carcinogénesis<sup>27</sup>.

La toxicidad de los xenobióticos está mediada por la formación de ERON. Un xenobiótico es capaz de inducir EO como resultado de un proceso cíclico redox, por el cual, al producirse la biotransformación, sufre la reducción por un electrón donado por el NADPH (la mayor fuente de equivalentes reducidos), transformándose luego en un intermediario o especie reactiva que puede ser un RL. Esta especie reactiva, al intentar recuperar su configuración

original, busca transferir o donar su electrón no apareado al oxígeno ( $O_2$ ). De esta manera el  $O_2$  se reduce transformándose en el anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) con la consecuente regeneración del componente parental. El  $O_2^{\cdot-}$  reacciona a su vez con otras moléculas o consigo mismo y genera el radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ) que mediante una serie de reacciones en cadena y la capacidad de oxidar macromoléculas puede ocasionar la muerte celular<sup>27,28</sup>. (figura 3).



**Fig. 3:** Esquema de ciclo redox de un xenobiótico. NADPH / NADP: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido / oxidado. Tomado de Martínez<sup>29</sup>.

Cuando se altera el equilibrio entre las reacciones de bioactivación y desintoxicación, y la cantidad de productos intermedios reactivos se eleva de manera anormal, los productos intermedios reactivos pueden abrumar o sobrepasar los sistemas de defensa, lo que resulta en estrés oxidativo y daño a las proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Cualquier compartimento intracelular, como mitocondrias, citoesqueleto, lisosoma, retículo endoplasmático, núcleo o membrana plasmática, puede verse afectado por sustancias tóxicas, iniciando diferentes tipos de muerte celular<sup>30</sup>.

Un mayor número de productos químicos agrícolas e industriales están ingresando al medio ambiente y se están absorbiendo en los tejidos de los organismos, especialmente los acuáticos. Metales de transición, hidrocarburos aromáticos policíclicos, pesticidas organoclorados y organofosforados, bifenilos policlorados, dioxinas y otros xenobióticos, juegan un papel importante en los aspectos mecanicistas del daño oxidativo. Una variedad

tan diversa de contaminantes estimula una variedad de mecanismos de toxicidad, como el daño oxidativo de los lípidos de la membrana, el ADN, las proteínas y los cambios en las enzimas antioxidantes<sup>31</sup>.

Son incontables las sustancias causantes del EO, podríamos nombrar los plaguicidas organofosforados como el metilazinfos y clorpirifos que causan alteraciones en el desarrollo embrionario en anfibios que provocan teratogénesis<sup>32</sup>, herbicidas como el dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo que causa aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno en protoplastos en especies de tomate<sup>33</sup>. Otro tipo de sustancias que causan EO son los disruptores endocrinos químicos, estos se mimetizan con los estrógenos y tienen la capacidad de generar ERO que pueden inducir la síntesis de ADN, aumento de la fosforilación de proteínas quinasas y activación de factores de transcripción tales como AP-1, NRF1, E2F y CREB, que constituyen la base de la carcinogénesis por estrógenos<sup>34,35</sup>. El bisfenol A, un compuesto químico muy utilizado en la industria y que se emplea como elemento y/o componente en la fabricación de plásticos y resinas epoxi, al igual que los compuestos anteriormente nombrados, produce proliferación celular y cáncer, alteraciones en el desarrollo y maduración celular, estrés oxidativo y daño en el material genético, afectación a nivel metabólico<sup>36</sup>. La exposición a contaminantes atmosféricos como ozono, dióxido de azufre, monóxido de carbono y partículas menores de 2.5  $\mu\text{m}$  y menores de 10  $\mu\text{m}$  incrementa el estrés oxidativo y disminuye la función pulmonar<sup>37</sup>; entre otras muchas sustancias por enumerar.

Otro grupo de importancia en la producción de ERO son los metales. Un exceso de metales tóxicos comúnmente tiene un impacto negativo en los procesos fisiológicos y bioquímicos en los organismos. Elementos como el aluminio (Al), el cadmio (Cd) y el plomo (Pb) se consideran no esenciales y generan respuestas tóxicas incluso a bajas concentraciones de exposición. Las plantas están expuestas a metales tóxicos, el transporte apoplásico seguido por la captación citosólica y la distribución de metales a orgánulos causa la generación de ERO debido a su naturaleza redox-activa o los efectos sobre el metabolismo subcelular<sup>38</sup>.

Los metales de transición hierro (Fe) y cobre (Cu) que se acumulan excesivamente en los cerebros de las personas con enfermedades como Alzheimer, Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas, actúan como una "espada de doble filo" al inducir ERO genotóxicos e inducen daño al ADN. Estudios recientes han implicado fuertemente a metales de transición esenciales como el Cu, Fe y Zn y metales no esenciales como el aluminio como factores clave



en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer y Parkinson; el Fe y el Cu pueden generar ERO causando daño en el ADN de las células cerebrales, al producir radical hidroxilo y superóxido a través de la reacción de Fenton<sup>39</sup>.

Los RL también se originan por alteraciones ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes, rayos X, rayos gamma, luz ultravioleta<sup>40</sup>. La irradiación UV causa una serie de efectos biológicos adversos en la piel, como el envejecimiento prematuro y el cáncer de piel. Las ERO están directamente involucradas en la inducción del proceso inflamatorio y el estrés oxidativo, porque estimulan la secreción de citoquinas y el agotamiento de los antioxidantes endógenos<sup>41,42</sup>. La radiación ionizante también puede estimular la actividad inducible de la sintetasa de óxido nítrico ( $\text{NO}$ ) en las células donde impacta, generando así grandes cantidades de  $\text{NO}$ . Aunque el  $\text{NO}$  es químicamente inerte frente a la mayoría de los constituyentes celulares (excepto para hemo), reacciona con  $\text{O}_2^{\cdot-}$  para formar el anión  $\text{ONOO}^-$ . Al igual que el radical hidroxilo,  $\text{ONOO}^-$  también es altamente reactivo y capaz de atacar una amplia gama de dianas celulares, incluyendo lípidos, tioles, proteínas y bases de ADN<sup>43,44</sup>.

## CONCLUSIÓN

La homeostasis redox es esencial para la salud normal y la supervivencia de la célula. El desequilibrio producido en el EO conduce a una interrupción de la señalización y control redox que puede conllevar a un daño molecular.

La mitocondria es el principal organelo productor de ERO, las ERO generadas son moléculas de señalización cruciales y participantes en muchos mecanismos adaptativos celulares. Sin embargo, cuando se rompe el equilibrio redox como consecuencia de EO estas ERO se vuelven dañinas.

Las sustancias químicas endógenas y exógenas tóxicas y, las radiaciones ionizantes pueden ocasionar EO, el cual puede desencadenar un sinnúmero de patologías.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar B, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10:49. doi:10.1186/1477-7827-10-49
2. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 757-772. doi:10.2147/CIA.S158513

3. Solleiro-Villavicencio H, Rivas-Arancibia S. Effect of Chronic Oxidative Stress on Neuroinflammatory Response Mediated by CD4<sup>+</sup>T Cells in Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci.* 2018; 12: 114. doi:10.3389/fncel.2018.00114
4. Lara J. Estrés oxidativo, disfunción endotelial y aterosclerosis. *An Fac med.* 2014; 75(4): 351-352.
5. Marcocci C, Leo M, Altea M. Oxidative stress in Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2012; 1(2): 80-87.
6. Le Lay S, Simard G, Martinez M, Andriantsitohaina R. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: 908539.
7. Gomez-Quiroz L, Simoni A, Salas-Silva E, Miranda-Labra R. Fundamentos de la señalización redox: Lecciones de los sistemas generadores de especies reactivas de oxígeno. *Mensaje Bioquímico.* 2017; 41: 108-115.
8. Viada E, Gómez L, Campaña I. Estrés oxidativo. *CCM.* 2017; 21(1): 171-186.
9. Schieber M., Chandel N. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr. Biol.* 2014; 24: 453-462.
10. Rodríguez T, Peña M, Gómez N, Santisteban Y, Hernández M. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. *CCM.* 2015; 19(4): 690-705.
11. Sridharan S, Layek R, Datta A, Venkatraj J. Boolean modeling and fault diagnosis in oxidative stress response. *BMC Genomics.* 2012;13(6): S4.
12. Lindblom R, Higgins G, Coughlan M, de Haan J. Targeting Mitochondria and Reactive Oxygen Species-Driven Pathogenesis in Diabetic Nephropathy. *Rev Diabet Stud.* 2015; 12(1-2): 134-156.
13. Idzko M, Ferrari D, Eltzschig H. Nucleotide signalling during inflammation. *Nature.* 2014; 509: 310-317.
14. Rajendran M, Dane E, Conley J, Tantama M. Imaging Adenosine Triphosphate (ATP). *Biol Bull.* 2016; 231(1): 73-84.
15. Kyte J. Immunoferritin determination of the distribution of (Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>) ATPase over the plasma membranes of renal convoluted tubules. II. Proximal segment. *J Cell Biol.* 1976;68(2):304–318.

16. Kwon T, Jung H, Cho E, Jeong J, Sohn U. The Signaling Mechanism of Contraction Induced by ATP and UTP in Feline Esophageal Smooth Muscle Cells. *Mol Cells*. 2015; 38(7):616-23.
17. Kanda H, Kaneda T, Nagai Y, Urakawa N, Shimizu K. Aerobic metabolism on muscle contraction in porcine gastric smooth muscle. *J Vet Med Sci*. 2018;80(5):846-850.
18. Chen Q, Vazquez E, Moghaddas S, Hoppel C, Lesnefsky E. Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III. *J Biol Chem*. 2003; 278(38): 36027-36031.
19. St-Pierre J, Buckingham J, Roebuck S, Brand M. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem*. 2002; 277(47): 44784-44790.
20. Forbes J, Coughlan M, Cooper M. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*. 2008; 57(6): 1446-1454.
21. Flint, M. Less stress, longer life. *Nature Medicine*. 2005; 11: 598-599.
22. Boengler K, Kosiol M, Mayr M, Schulz R, Rohrbach S. Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017; 8(3): 349-369.
23. Nauseef W. Myeloperoxidase in human neutrophil host defence. *Cell Microbiol*. 2014; 16: 1146-1155.
24. Morgan M, Liu Z. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- $\kappa$ B signaling. *Cell Res*. 2011; 21: 103-115.
25. Dan Dunn J, Alvarez L, Zhang X, Soldati T. Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis. *Redox Biol*. 2015; 6: 472-485.
26. Fassiano A, Ortiz N, Ríos M. Oxidative stress in cephalopods: I. TBARS determination. *Acta toxicol. argent*. 2012; 20(2): 57-61.
27. Ochoa, D, Gonzales, J. Estrés oxidativo en peces inducido por contaminantes ambientales. *Revista de la Facultad de Medicina Vetrinaria y de Zootecnia*. 2008; 55(2): 115-126.
28. Sayeed I, Parvez S, Pandey S, Bin H, Haque R, Raisuddin S. Oxidative stress biomarkers of exposure to deltamethrin in freshwater fish, *Channa punctatus* Bloch. *Ecotoxicology Environmental Safety*. 2003; 56: 295-301.

29. Martínez M. Toxicidad de xenobióticos mediada por radicales libres de oxígeno. *Ars Pharmaceutica*. 1998; 39(1): 5-18.
30. Gu X, Manautou J. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert Rev Mol Med*. 2012; 14: e4. doi:10.1017/S1462399411002110
31. Valavanidis A, Vlahogianni T, Dassenakis M, Scoullou M. Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2006; 64(2): 178-189.
32. Lascano C, Sotomayor V, Ferrari A, Venturino A. Alterations in embryonic development, polyamines and oxidative stress induced by organophosphates in *Rhinella arenarum*. *Acta toxicol. argent*. 2009; 17(1): 8-19.
33. Rueda A, Pelaez C, Rojas M, Gill A. Efecto de cobre y Paraquat® sobre respuestas asociadas a estrés oxidativo en dos especies relacionadas de tomate. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2012; 17(3): 279-287.
34. Del Pup L, Mantovani A, Cavaliere C, et al. Carcinogenetic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers (Review). *Oncol Rep*. 2016; 36(2): 603-612.
35. Rajamani U, Gross A, Ocampo C, Andres A, Gottlieb R, Sareen D. Endocrine disruptors induce perturbations in endoplasmic reticulum and mitochondria of human pluripotent stem cell derivatives. *Nat Commun*. 2017; 8(1): 219. doi:10.1038/s41467-017-00254-8
36. Juan-García A, Gallego C, Front G. Toxicidad del Bisfenol A: Revisión. *Revista de Toxicología*. 2015; 32(2): 144-160.
37. Romero-Calderón A, Moreno-Macías H, Manrique-Moreno J, Riojas-Rodríguez H, Torres-Ramos Y, Montoya-Estrada A, et al. Estrés oxidativo, función pulmonar y exposición a contaminantes atmosféricos en escolares mexicanos con y sin asma. *Salud pública Méx*. 2017; 59(6): 630-638.
38. Keunen E, Remans T, Bohler S, Vangronsveld J, Cuypers A. Metal-induced oxidative stress and plant mitochondria. *Int J Mol Sci*. 2011; 12(10): 6894-6918.
39. Hegde M, Hegde P, Rao K, Mitra S. Oxidative genome damage and its repair in neurodegenerative diseases: function of transition metals as a double-edged sword. *J Alzheimers Dis*. 2011; 24 Suppl 2(2): 183-198.
40. Viada E, Gómez L, Campaña I. Estrés oxidativo. *Correo Científico Médico de Holguín*. 2017; 1(1): 171-186.

41. Ivan A, Campanini M, Martinez R, Ferreira V, Steffen V, Vicentini F, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate inhibits UVB-induced skin inflammation and oxidative stress in hairless mice and exhibits antioxidant activity in vitro. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2014; 138, 124-133.
42. Saito P, Melo CPB, Martinez RM, et al. The Lipid Mediator Resolvin D1 Reduces the Skin Inflammation and Oxidative Stress Induced by UV Irradiation in Hairless Mice. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1242. doi:10.3389/fphar.2018.01242
43. Mikkelsen R, Wardman P. Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms. *Oncogene.* 2003; 22:5734-5754.
44. Azzam E, Jay-Gerin J, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.* 2011; 327(1-2): 48-60.